Aus dem Pathologischen Institut der
Kliniken der Stadt Wuppertal
Direktor: Professor Dr. G.E. Schubert

DAS ZELLBILD DER METASTASEN MALIGNER LUNGENTUMOREN IN VERSCHIEDENEN ORGANEN

- Klassifikation nach den neuen WHO-Richtlinien von 1981 -

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gisela Allerkamp

1981

UNIV.
LEIDEN
MED.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536502_0037

Aus dem Pathologischen Institut der
Kliniken der Stadt Wuppertal
Direktor: Professor Dr. G.E. Schubert

DAS ZELLBILD DER METASTASEN MALIGNER LUNGENTUMOREN IN VERSCHIEDENEN ORGANEN

- Klassifikation nach den neuen WHO-Richtlinien von 1981 -

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Gisela Allerkamp

1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan:
gez.: Prof. Dr. med. G. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. F. Borchard

Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Goeckenjan

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODEN	3
3. ERGEBNISSE	5
3.1. Metastasenhäufigkeit	5
3.1.1. Angaben aus Sektionsberichten	5
3.1.1.1. lymphogene Metastasierung	5
3.1.1.2. hämatogene Metastasierung	7
3.1.1.3. Metastasierungshäufigkeit bei Männern und Frauen	9
3.1.1.4. Lokalisation der Metastasen bei Männern und Frauen	9
3.1.1.5. Abhängigkeit vom Todesalter	11
3.1.2. Gesamtzahl der histologisch ausgewerteten Metastasen	12
3.2. Metastasentypen	13
3.2.1. Metastasenhäufigkeit der verschiedenen Typen	13
3.2.2. Histologische Einteilung der Metastasen in verschiedenen Organen in Abhängigkeit vom Typ des Primärtumors	15
3.2.3. Differenzierungsgrad der Metastasen in verschiedenen Organen in Abhängigkeit vom Typ des Primärtumors	17
3.2.4. Verhältnis Männer zu Frauen	21
4. DISKUSSION	22
4.1. Lymphknotenmetastasen	22
4.2. hämatogene Metastasen	25

Seite

4.2.1. Lebermetastasen 31
4.2.2. Nebennierenmetastasen 32
4.2.3. Knochenmetastasen 33
4.2.4. Nierenmetastasen 35
4.2.5. Gehirnmetastasen 36
4.3. Metastasen bei Männern und Frauen 38
4.4. Metastasen und Todesalter 39
4.5. Differenzierung der Metastasen 40
4.6. Das Klassifizierungsschema der WHO 43

5. ZUSAMMENFASSUNG 44

6. LITERATURVERZEICHNIS 47

1. EINLEITUNG

Maligne Lungentumoren sind zwar schon seit dem 16. Jahrhundert bekannt (Spencer 1977 Bd 2 S.777),sie galten jedoch bis zum Beginn dieses Jahrhunderts als ausgesprochen seltene Geschwülste,die als Kasuistiken publiziert wurden. Heute hingegen sterben jährlich in der Bundesrepublik Deutschland 20 000 Männer an dieser Erkrankung,die rasch und in sehr viele Organe Metastasen absiedeln kann. Es gibt kaum ein Organ,in das maligne Neoplasmen der Lunge nicht metastasieren.

Ein großer Prozentsatz der erkrankten Patienten stirbt jedoch nicht am Tumor selbst,sondern an seinen Metastasen. Manches Tumorleiden wird erst an seinen Metastasen erkannt,und es ergibt sich dann nicht selten die Frage nach Lokalisation und Typ des Primärtumors. Schließlich kann die Beziehung zwischen Primärgeschwulst und Metastasen auch therapeutisch relevant werden,wenn die Frage auftaucht,ob Metastasen den gleichen Zelltyp und Differenzierungsgrad haben und auf eine Behandlung genauso ansprechen wie der Primärtumor.

In der vorliegenden Arbeit soll daher die Frage untersucht werden,ob,und wenn ja,wie häufig,primäre maligne Lungentumoren und ihre Metastasen in verschiedenen Organen sich im histologischen Bild hinsichtlich ihres Typs und Metastasierungsgrades unterscheiden. Dabei soll vor allem nach organspezifischen Unterschieden bei der Metastasierung gesucht werden. Des weiteren werden einige Faktoren erörtert,die auf die Metastasenbildung in verschiedenen Organen Einfluß haben können.

Im einzelnen werden zu diesem Zweck die Metastasen der primären malignen Lungentumoren ausgewertet,die in den Jahren 1971 bis 1980 im Pathologischen Institut der Kliniken der Stadt Wuppertal diagnostiziert wurden.

Die histologische Einteilung (typing und grading) erfolgt nach der neuen WHO-Klassifikation,die vermutlich Ende 1981 oder Anfang 1982 veröffentlicht wird (Sobin 1981). Eine Auswertung und histologische Einteilung gemäß diesen neuen WHO-Richtlinien der primären malignen Lungentumoren des Wuppertaler Obduktionsgutes aus dem Zeitraum von 1971 bis 1980 wurde bereits durchgeführt (Brünger 1981). Diese Arbeit hatte als Ausgangsbasis für unsere Untersuchungen zu folgenden wichtigen Ergebnissen geführt:

1. Unter 6586 Sektionen fanden sich 346 primäre maligne Lungentumoren; das entspricht einer Häufigkeit von 5,25% aller Sektionen.
2. 18,8% der mit diesem Tumor Verstorbenen waren Frauen; die Relation Männer zu Frauen mit primären malignen Lungentumoren im gesamten ausgewerteten Untersuchungsgut betrug unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Sektionsfrequenz von Männern und Frauen 3,1 zu 1.
3. Der Anteil der verschiedenen Tumortypen (s.S.4) betrug bei den 306 histologisch ausgewerteten Karzinomen: Typ 1 23,2%, Typ 2 46,4%, Typ 3 16,3%, Typ 4 10,8%, die Typen 5 bis 8 3,3%. Karzinoide (Typ 6) kamen im Obduktionsgut nicht vor.
4. Von den vier Haupttypen entfielen auf Frauen bei Typ 1 10,0%,bei Typ 2 18,3%,bei Typ 3 31,9%,bei Typ 4 21,2%.
5. Das durschschnittliche Todesalter war bei Typ 1 70,0 Jahre, bei Typ 2 65,9 Jahre,bei Typ 3 66,5 Jahre und bei Typ 4 63,8 Jahre.

Von diesen Beobachtungen ausgehend soll neben den einleitend genannten Fragen auch geprüft werden,wie sich die neue WHO-Klassifikation bei der Anwendung auf die Metastasen in verschieden strukturierten Organen unter den oben genannten Gesichtspunkten bewährt.

2. MATERIAL UND METHODEN

Unter den von 1971 bis 1980 am Pathologischen Institut der Kliniken der Stadt Wuppertal durchgeführten 6586 Autopsien wurden,nach Erfassung der 346 primären malignen Lungentumoren und ihrer Klassifikation nach der revidierten Fassung der WHO-Klassifikation (Brünger 1981, Meeting on the histological classification of lung tumours,WHO, Geneva 24-28 October 1977),Anzahl und Lokalisation der Metastasen systematisch überprüft und ihr Zelltyp und Differenzierungsgrad zu dem Primärtumor in Beziehung gesetzt. Den Sektionsprotokollen wurden folgende zusätzliche Angaben entnommen: Alter,Geschlecht und Primärtumorlokalisation.

Die Auswertung der Metastasen und ihr Vergleich mit dem Primärtumor erfolgte an H.E.- und E.v.G.-gefärbten Präparaten. Nicht immer waren alle in den Sektionsprotokollen aufgeführten Metastasen als Schnitte oder in Paraffinblöcken erhalten,sodaß - insbesondere bei den Lymphknoten- und Knochenmetastasen - bezüglich des Typing und Grading nur eine geringere Anzahl ausgewertet werden konnte. Vom Skelettsystem wurden in der Regel Kalotte und Basis des Schädels und ein frontaler Anschnitt der Wirbelsäule untersucht.

Durch die Lagerung angegriffene Präparate wurden,soweit noch Paraffinblöcke erhalten waren,durch neue Schnitte ersetzt.

Insgesamt verblieben für die mikroskopische Auswertung 471 Metastasen von 306 primären malignen Lungentumoren,die in das nachfolgende histologische WHO-Schema eingeordnet wurden:

Typ 1. Plattenepithelkarzinom
Variante:
a Spindelzellkarzinom
Typ 2. Kleinzelliges Karzinom
a Haferzellkarzinom
b intermediärer Zelltyp
c kombiniertes Haferzellkarzinom
Typ 3. Adenokarzinom
a drüsiges Adenokarzinom
b papilläres Adenokarzinom
c broncho-alveoläres Karzinom
d solides Karzinom mit Schleimbildung
Typ 4. Großzelliges Karzinom
Variante:
a Riesenzellkarzinom
b Klarzellkarzinom
Typ 5. Kombiniertes Adeno- und Plattenepithelkarzinom
Typ 6. Karzinoid
Typ 7. Bronchialdrüsenkarzinom
a adenoidzystisches Karzinom
b mucoepidermoides Karzinom
c andere
Typ 8. Andere

Traten zwei gleichwertige Differenzierungsarten gemeinsam in einem Präparat auf,so wurde der Tumor als "kombiniert" gewertet. Waren in einem Tumor keine differenzierten Anteile enthalten,wurden die undifferenzierten Areale zur Typisierung (typing) herangezogen. Graduell lassen sich die Typen 1 und 3 in die Kategorien gut,mäßig und gering differenziert einteilen (grading) (Kreyberg 1971).

3. ERGEBNISSE

3.1. Metastasenhäufigkeit

3.1.1. Angaben aus Sektionsberichten

Bei 346 primären malignen Lungentumoren fanden sich in 299 Fällen (86,4%) Metastasen. Lymphogene Metastasen wurden bei 257 (74,3%),hämatogene Metastasen bei 259 der Obduktionen (74,9%) festgestellt.

3.1.1.1.

Bei 346 primären malignen Lungentumoren wurden 675 Lymphknotenmetastasen gefunden,deren Lokalisation aus Tabelle 1 hervorgeht:

	Anzahl	Anteil (in%)
Hilus - LK	155	44,8
Bifurkations - LK	137	39,6
Bronchus - LK	17	4,9
paratracheale LK	116	33,5
intrapulmonale LK	81	23,4
Hals - LK	47	13,6
parapankreatische LK	52	15,0
paraaortale LK	47	13,6
sonstige LK	23	6,6

Tab.1: Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei 346 primären malignen Lungentumoren

In der Rubrik "sonstige Lymphknoten" sind folgende Metastasen zusammengefaßt: mediastinale,duodenale,mesenteriale,inguinale,pararenale,paravertebrale und im Omentum majus gelegene Lymphknoten.

In 89 Fällen,das entspricht 25,7%,konnte kein Lymphknotenbefall festgestellt werden.

Aus Abbildung 1 wird deutlich,wie häufig die einzelnen Lymphknoten prozentual von Tumorgewebe infiltriert waren.

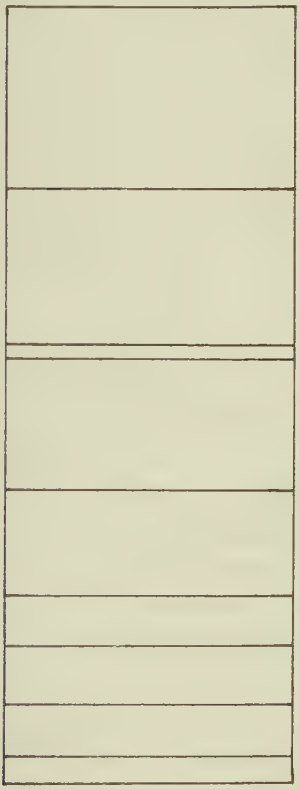

Abb. 1: prozentuale Verteilung der Lymphknotenmetastasen

3.1.1.2. Hämatogene Metastasierung

631 hämatogene Metastasen konnten aus den Sektionsprotokollen erfaßt werden. Sie teilen sich auf wie in Tabelle 2 aufgeführt und in Abbildung 2 veranschaulicht.

	Anzahl	Häufigkeit (in%)
Leber	136	39,3
Nebenniere	113	32,7
Knochen	102	29,5
Pleura	72	20,8
Hirn	70	20,2
Niere	44	12,7
Schilddrüse	23	6,6
Pankreas	17	4,9
Sonstige	54	15,6

Tab.2: Häufigkeit von hämatogenen Metastasen bei 346 primären malignen Lungentumoren

Metastasen in Zunge,Tonsillen,Endo- und Pericard,Gastrointestinaltrakt,Gallenblasenwand,Milz,Ureter,Hoden,Ovar und Mamma,Peritoneum,Muskel sowie im Fettgewebe wurden wegen ihres vereinzelten Vorkommens unter "Sonstige" zusammengestellt. Von den 346 Lungentumoren metastasierten 87 (25,1%) nicht hämatogen.

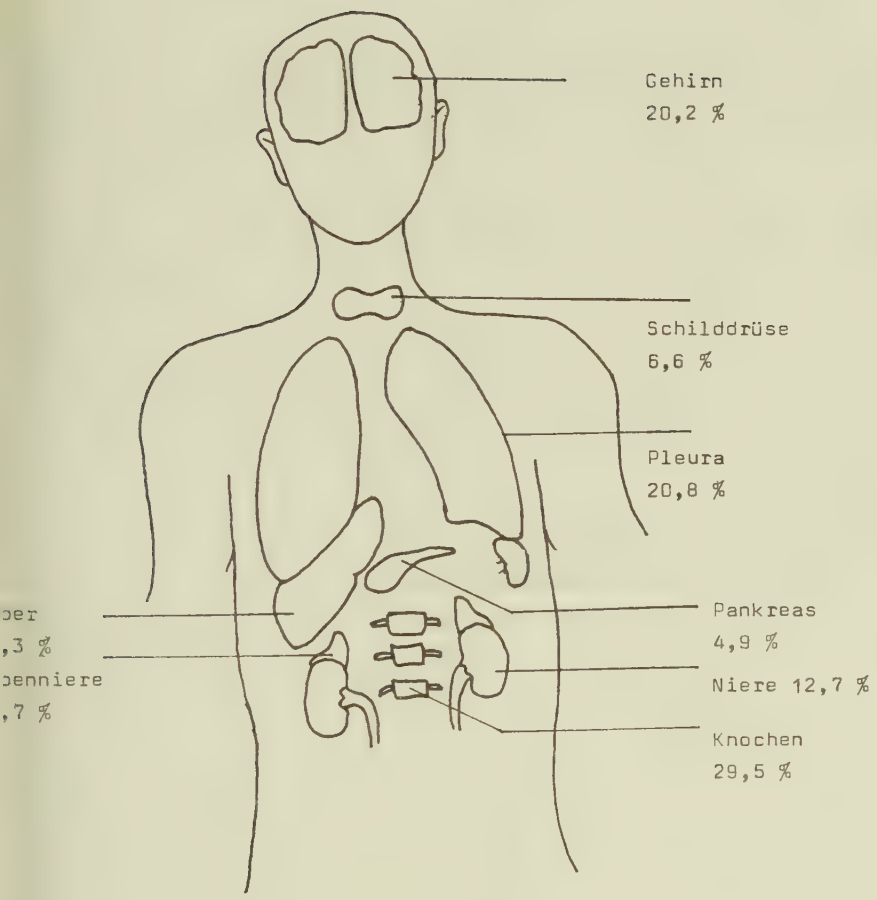

Abb. 2: Häufigkeit von hämatogenen Metastasen bei 346 primären malignen Lungentumoren

3.1.1.3. Metastasierungshäufigkeit bei Männern und Frauen

Während des Untersuchungszeitraumes wurden Männer 1,4 mal häufiger als Frauen obduziert. Maligne Lungentumoren wurden unter Berücksichtigung dieser unterschiedlichen Sektionsfrequenzen bei Männern 3,1 mal häufiger als bei Frauen gefunden.

Lymphogene und gleichzeitig hämatogene Metastasen waren bei 59,9% der Männer und 73,0% der Frauen mit primären malignen Lungentumoren nachzuweisen.

Männer mit primären malignen Lungentumoren wiesen in 73,5% und Frauen in 76,2% der Fälle lymphogene Metastasen auf. Somit konnte bei den Lymphknotenmetastasen kein deutlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen festgestellt werden. Ausschließlich lymphogene Metastasierungen waren bei 13,6% der Männer und 3,2% der Frauen vorhanden.

Dagegen fällt auf,daß Frauen von hämatogenen Metastasen deutlich öfter betroffen waren als Männer. Die Frauen zeigten insgesamt in 87,3% der Fälle hämatogene Metastasen,Männer dagegen nur in 71,7%. Ausschließlich hämatogene Metastasierungen waren bei 11,8% der Männer und 14,3% der Frauen vorhanden.

Keinerlei Metastasen zeigten 14,7% der Männer und 9,5% der Frauen.

3.1.1.4. Lokalisation der Metastasen bei Männern und Frauen

In den Tabellen 3 und 4 wird aufgezeigt,wie häufig Metastasen in den einzelnen Organen bei 280 Männern und 65 Frauen gefunden wurden. Deutliche Unterschiede beim Lymphknotenbefall waren bei beiden Geschlechtern nicht festzustellen. Hämatogene Metastasen fanden sich bei Frauen in allen Organen mit Ausnahme der Knochen häufiger.

	Mann		Frau		Relation
	n	%	n	%	Mann : Frau
Hilus - LK	137	48,9	28	43,1	1,1 : 1
Bifurkations - LK	107	38,2	30	46,2	0,8 : 1
Bronchus - LK	14	5,0	3	4,6	1,1 : 1
paratracheale LK	94	33,6	22	33,8	1,0 : 1
intrapulmonale LK	68	24,3	13	20,0	1,2 : 1
Hals - LK	39	13,9	8	15,4	1,1 : 1
parapankreatische LK	39	13,9	13	20,0	0,7 : 1
paraaortale LK	40	14,3	7	10,8	1,3 : 1
sonstige LK	15	5,4	8	15,4	0,4 : 1

Tab.3: Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei 280 Männern und 65 Frauen (Angaben in absoluten Zahlen (n) und %)

	Mann		Frau		Relation
	n	%	n	%	Mann : Frau
Leber	108	38,6	28	43,1	0,9 : 1
Nebenniere	88	31,4	25	38,5	0,8 : 1
Knochen	87	31,1	15	23,1	1,3 : 1
Pleura	53	18,9	19	29,2	0,7 : 1
Hirn	53	18,9	17	26,2	0,7 : 1
Niere	34	12,1	10	15,4	0,8 : 1
Schilddrüse	17	6,1	6	9,2	0,7 : 1
Pankreas	12	4,3	5	7,7	0,6 : 1
Sonstige	44	15,7	10	15,4	1,0 : 1

Tab.4: Häufigkeit von hämatogenen Metastasen bei 280 Männern und 65 Frauen (Angaben in absoluten Zahlen (n) und %)

3.1.1.5. Abhängigkeit vom Todesalter

343 der Fälle wurden in fünf Altersgruppen eingeteilt. Die meisten Todesfälle waren bei den 70- bis 79-Jährigen zu verzeichnen.

Die Metastasen wurden fünf Todesaltersgruppen zugeteilt.

Aus Tabelle 6,im Zusammenhang mit Tabelle 5,ist zu ersehen,daß die Patienten,die sehr alt wurden,seltener Metastasen aufwiesen als beispielsweise die 60- bis 69-Jährigen. Auch der Anteil derjenigen,die weder lymphogene noch hämatogene Metastasen aufzeigten,war bei den über 80-Jährigen deutlich höher als bei den Jüngeren.

Todesalter	< 49	50-59	60-69	70-79	> 80
Anzahl	24	46	117	132	24
Anteil (in%)	7,0	13,4	34,1	38,5	7,0

Tab.5: Todesalter von 343 Verstorbenen

Todesalter	<49	50-59	60-69	70-79	>80
Lymphknoten	7,9	12,6	35,8	37,4	6,3
keine Lymphknoten	4,5	12,4	31,5	42,7	9,0
Niere	9,3	14,0	42,2	27,9	4,6
Nebenniere	9,8	10,7	46,4	30,4	2,7
Leber	9,6	14,1	37,1	34,8	4,4
Knochen	10,9	11,9	46,4	27,8	3,0
Hirn	5,7	17,1	37,2	38,6	1,4
Pleura	5,6	8,3	45,9	31,9	8,3
Pankreas	11,8	11,8	41,2	35,2	-
Schilddrüse	4,3	21,8	21,8	47,8	4,3
Sonstige	7,4	9,3	42,6	37,0	3,7

Tab.6: prozentuale Häufigkeit von Metastasen in Abhängigkeit vom Todesalter - ausgewertet wurden Metastasen von 343 malignen Lungentumoren

3.1.2. Gesamtzahl der histologisch ausgewerteten Metastasen

Basierend auf den 306 histologisch ausgewerteten malignen Lungentumoren konnten 471 Metastasen histologisch untersucht werden,die sich wie folgt auf die Organe verteilten: Lymphknoten 112,Leber 109,Nebenniere 86,Niere 44,Hirn 39, Pleura 29,Knochen 21,Schilddrüse 20,Pankreas 11. Die anderen Organe wurden auf Grund des geringen Befalls im folgenden nicht berücksichtigt.

3.2. Metastasentypen

Tabelle 7 zeigt,in welche Klassifikationstypen der Primärtumor und seine Metastasen eingeteilt wurden. Aus dieser Tabelle ist zu entnehmen,daß von 306 primären malignen Lungentumoren in 154 Fällen die Metastasen in ihrem histologischen Typ dem Primärtumor entsprachen und in 71 Fällen andere histologische Gewebetypen bildeten. Bei 81 Patienten waren keine Metastasen vorhanden oder histologisch auswertbar.

3.2.1. Metastasenhäufigkeit der verschiedenen Typen

Eine Einteilung der lymphogenen und hämatogenen Metastasen nach den histologischen Typen der WHO-Klassifikation (Tab.8) ergab,daß Metastasen bei kleinzelligen Tumoren am häufigsten auftraten,und daß es keine großen Häufigkeitsunterschiede zwischen lymphogener und hämatogener Metastasierung bei allen Primärtumortypen gab.

Wie aus der Gegenüberstellung der Häufigkeit der vier wichtigsten Typen der Primärtumoren und der entsprechenden Metastasenhäufigkeit hervorgeht,metastasierten die Tumortypen 2 und 3 hämatogen häufiger als die Typen 1 und 4 (Tab.9).

Auffällig ist der unterschiedliche Organbefall bei den verschiedenen Karzinomtypen. So metastasierten die Typen 1 und 3 am häufigsten in die Nebennieren,Typ 2 in die Leber und Typ 4 in die Knochen.

Typ	1	2a	2b	2c	3a	3b	3c	4	(4a)	(4b)	5-8	1-8
Anzahl der Primärtumoren	71	50	34	58	40	5	5	33	14	5	10	306
keine histologisch auswertbaren bzw. vorhandenen Metastasen	30	4	7	10	13	1	2	11	6	1	3	81
Metastasen mit Primärtumor identisch	19	40	20	38	14	4	1	16	6	3	2	154
Metastasen anders als Primärtumor	22	6	7	10	13	-	2	6	2	1	5	71

Tab.7: Metastasenhäufigkeit bei verschiedenen Typen der Primärtumoren

Typen der Primärtumoren		1		2		3		4		1-4	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lymphknoten-	+	45	64,5	121	85,2	35	72,9	21	63,6	228	75,5
metastasen	-	25	35,5	21	14,8	13	27,1	12	36,4	74	24,5
hämatogene	+	42	65,6	125	88,0	38	79,2	20	60,6	232	76,8
Metastasen	-	28	34,4	17	12,0	10	20,8	13	39,4	70	23,2

Tab.8: Häufigkeit von lymphogen und hämatogen abgesiedelten Metastasen
(Angaben in absoluten Zahlen und Prozentzahlen)
Zeichenerklärung: + = Metastasen vorhanden
- = keine Metastasen vorhanden
n = Anzahl

PTu	1	2	3	4
Niere	12,7	20,4	16,0	6,1
Nebenniere	29,6	43,7	44,0	24,2
Leber	23,9	59,2	42,0	18,2
Knochen	19,7	33,1	24,0	30,3
Hirn	15,5	22,5	24,0	18,2
Pleura	14,1	25,4	20,0	18,2

Tab. 9: Häufigkeit des Organbefalls in Abhängigkeit des Typs des Primärtumors (PTu). Angaben aus Sektionsberichten und zusätzlich histologisch gefundene Metastasen (Angaben in%)

3.2.2. Histologische Einteilung der Metastasen in verschiedenen Organen in Abhängigkeit vom Typ des Primärtumors

In Tabelle 10 wurden die wichtigsten Metastasenorte einzeln aufgeführt und jeweils der Typ des Primärtumors dem Typ der Metastase gegenübergestellt. Die Typen 1 und 3 des Primärtumors sind in ihren Metastasen mehrmals niedriger differenziert und treten jetzt als Typ 2 oder 4 in Erscheinung. Die allermeisten Metastasen zeigen jedoch den gleichen histologischen Typ wie der Primärtumor. Insgesamt erscheinen Metastasen des Typs 2 in 99,6% der Fälle wie der Primärtumor, Metastasen des Typs 4 in 82,0%,Metastasen des Typs 1 in 62,5% und die Metastasen des Typs 3 in 53,0% der Fälle wie der Primärtumor. Typ 1 des Primärtumors erscheint,wenn er anders metastasiert,häufiger als Typ 2 denn als Typ 4.

mphknoten

	1	2	3	4	1-4
	10	-	1	-	11
	4	60	9	2	75
	-	-	8	-	8
	-	2	-	8	10
4	14	62	18	10	104

Niere

PTu	1	2	3	4	1-4
1	4	-	-	1	5
2	4	25	3	-	32
3	-	-	2	-	2
4	-	-	1	1	2
1-4	8	25	6	2	41

benniere

	1	2	3	4	1-4
	11	-	-	-	11
	4	44	4	-	52
	-	-	8	-	8
	1	-	1	6	8
4	16	44	13	6	79

Leber

PTu	1	2	3	4	1-4
1	9	-	-	-	9
2	5	71	4	-	80
3	-	-	8	-	8
4	-	1	2	7	10
1-4	14	72	14	7	107

cn

	1	2	3	4	1-4
	3	1	-	-	4
	2	14	2	1	19
	-	1	5	-	6
	2	2	-	5	9
	7	18	7	6	38

Pleura

PTu	1	2	3	4	1-4
1	3	-	-	-	3
2	1	13	2	2	18
3	-	-	3	-	3
4	-	1	1	1	3
1-4	4	14	6	3	27

.10: Einteilung der Metastasen in verschiedenen Organen in Abhängigkeit vom Typ des Primärtumors (PTu)

3.2.3. Differenzierungsgrad der Metastasen in verschiedenen Organen in Abhängigkeit vom Typ des Primärtumors

Aus Tabelle 11 wird ersichtlich,wie sich die histologisch untersuchten Metastasen in den einzelnen Organen auf die Tumorhauptgruppen mit ihren Untergruppen aufteilten,ob sie dem Primärtumor entsprachen,höher oder niedriger differenziert waren als dieser oder im gleichen Differenzierungsgrad als andere Typen metastasierten. Die Typengruppen 1.a, 3.d, 6, 7.a, 7.b, 7.c wurden in der Tabelle nicht aufgeführt,da sie nicht vorkamen. Die Gruppen (4.a) und (4.b) sind schon in der Gruppe 4 enthalten und bedeuten lediglich eine speziellere Aufteilung.

Der Tabelle ist zu entnehmen,daß sowohl Typ als auch Differenzierungsgrad der meisten (307) Metastasen mit dem Primärtumor identisch waren,85 Metastasen waren jedoch niedriger differenziert,67 zeigten den gleichen Differenzierungsgrad,aber einen anderen Zelltyp,und nur 12 Metastasen wurden höher differenziert als der Primärtumor aufgefunden.

Bei Untersuchung der einzelnen Organe fällt auf (Tab.12), daß Metastasen in Lymphknoten,Nebenniere und Pleura etwa den gleichen Differenzierungsgrad aufwiesen wie die Metastasen in allen Organen zusammen betrachtet. Relativ gesehen waren Nierenmetastasen häufiger niedriger differenziert und Hirnmetastasen häufiger höher differenziert als der Primärtumor. Die Lebermetastasen zeigten große Übereinstimmung mit dem Primärtumor.

Da bei Pankreas und Schilddrüse nur relativ wenig Präparate zur Verfügung standen,kann für diese Organe diesbezüglich keine Aussage gemacht werden.

In Tabelle 13 wurde ein Grading der Metastasen von Tumoren der Typen 1 und 3 in Abhängigkeit vom Primärtumor vorgenommen. Sowohl bei den Plattenepithelkarzinomen als auch bei den

p		1	2a	2b	2c	3a	3b	3c	4	4a	4b	5	8	1-8
	=	7	24	16	10	4	2	-	8	1	2	1	-	72
mphknoten	↑	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2
	≙	1	4	2	6	1	1	1	2	1	-	-	1	19
	↓	6	-	-	-	9	-	1	-	-	-	3	-	19
	=	1	9	4	6	-	1	-	1	-	1	-	-	22
ere	↑	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
	≙	-	3	3	1	1	-	-	-	-	-	1	-	9
	↓	7	-	-	-	3	-	1	-	-	-	1	-	12
	=	6	10	11	16	6	-	1	5	1	1	1	-	56
penniere	↑	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2
	≙	-	2	4	3	-	-	-	1	1	-	-	-	10
	↓	11	-	-	-	5	-	-	-	-	-	1	1	18
	=	6	25	10	23	6	2	-	7	4	-	-	-	79
ber	↑	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	≙	-	6	3	5	-	-	-	-	-	-	1	-	15
	↓	7	-	-	-	6	-	-	-	-	-	1	-	14
	=	2	6	1	4	1	1	-	-	-	-	-	-	15
chen	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	≙	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	↓	3	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	4
	=	2	4	4	3	2	-	1	5	3	-	-	-	21
n	↑	1	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	5
	≙	-	-	1	4	-	-	-	1	-	-	-	-	6
	↓	4	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	7
	=	1	8	2	3	1	2	-	1	1	-	1	-	19
ura	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	≙	-	-	1	-	-	-	-	2	1	1	1	-	4
	↓	3	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	6
	=	1	3	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	9
kreas	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	≙	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	↓	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
	=	1	4	4	4	-	-	-	1	-	-	-	-	14
ilddrüse	↑	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
	≙	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	↓	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
ie	=	27	93	54	72	20	8	2	28	10	4	3	-	307
er	↑	4	-	1	1	4	1	-	1	-	-	-	-	12
ane	≙	1	16	16	20	2	1	1	6	3	1	3	1	67
	↓	45	-	-	-	29	-	3	-	-	-	7	1	85

11: Differenzierungsgrad von 471 Metastasen in Abhängigkeit der Typen des Primärtumors - die Angaben der Gruppen 4a und 4b sind zahlenmäßig in Gruppe 4 enthalten

Zeichenerklärung: = Metastasen mit Primärtumor identisch
≙ gleicher Differenzierungsgrad wie Primärtumor
↑ Metastasen höher differenziert als Primärtumor
↓ Metastasen niedriger differenziert als Primärtumor

		Anzahl	Anteil (in%)	Anteil (in%) je Organ
Lymphknoten	=	72	15,3	64,3
	↑	2	0,4	1,8
	≙	19	4,0	17,0
	↓	19	4,0	17,0
Niere	=	22	4,7	50,0
	↑	1	0,2	2,3
	≙	9	1,9	20,5
	↓	12	2,6	27,3
Nebenniere	=	56	11,9	65,1
	↑	2	0,4	2,3
	≙	10	2,1	11,6
	↓	18	3,8	20,9
Leber	=	79	16,6	72,2
	↑	1	0,2	0,9
	≙	15	3,2	13,9
	↓	14	3,0	13,0
Knochen	=	15	3,2	71,4
	↑	-	-	-
	≙	2	0,4	9,5
	↓	4	0,9	19,0
Hirn	=	21	4,5	53,8
	↑	5	1,1	12,8
	≙	6	1,3	15,4
	↓	7	1,5	17,9
Pleura	=	19	4,0	65,5
	↑	-	-	-
	≙	4	0,9	13,8
	↓	6	1,3	20,7
Pankreas	=	9	1,9	81,8
	↑	-	-	-
	≙	1	0,2	9,1
	↓	1	0,2	9,1
Schilddrüse	=	14	3,0	70,0
	↑	1	0,2	5,0
	≙	1	0,2	5,0
	↓	4	0,9	20,0
Summe aller Organe	=	307	65,1	65,1
	↑	12	2,5	2,6
	≙	67	14,2	14,3
	↓	85	18,2	18,0

Tab.12: Differenzierungsgrad von 471 Metastasen in Abhängigkeit des Primärtumors (prozentuale Verteilung und Verteilung bezogen auf die einzelnen Organe)

Zeichenerklärung: = Metastasen mit Primärtumor identisch
≙ gleicher Differenzierungsgrad wie Primärtumor
↑ Metastasen höher differenziert als Primärtumor
↓ Metastasen niedriger differenziert als Primärtumor

Typ		1					
Diff.grad		1+	1-	2+	2-	3+	3-
Summe aller	=	1	2	7	2	8	7
ausgewerteten	↑	-	-	-	1	3	-
Organe	≙	-	-	-	-	1	-
	↓	4	7	16	6	9	3

Typ		3.a			3.b		
Diff.grad		1	2	3	1	2	3
Summe aller	=	2	6	12	3	3	2
ausgewerteten	↑	-	4	-	-	1	-
Organe	≙	-	1	1	-	-	1
	↓	1	7	21	-	-	-

Tab. 13: Differenzierungsgrad der Metastasen in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad der Primärtumoren der Typen 1,3.a und 3.b

Zeichenerklärung:
1 gut differenziert
2 mäßig differenziert
3 gering differenziert
\+ verhornend
\- nicht verhornend
= Metastasen mit Primärtumor identisch
≙ gleicher Differenzierungsgrad wie Primärtumor
↑ Metastasen höher differenziert als Primärtumor
↓ Metastasen niedriger differenziert als Primärtumor

Adenokarzinomen des Typs 3.a fanden sich häufig niedriger differenzierte Metastasen.

3.2.4. Verhältnis Männer zu Frauen

Wie oben dargestellt (3.1.1.3. und 3.1.1.4.),wiesen Frauen mit primären malignen Lungentumoren häufiger Metastasen auf als Männer.

Der Differenzierungsgrad der Metastasen in Abhängigkeit vom Geschlecht wird aus Tabelle 14 deutlich.

Bei Frauen waren im Vergleich zu Männern die Metastasen selten höher oder niedriger differenziert als der Primärtumor; meistens entsprachen sie ihm.

Metastasen		=	↑	≙	↓
Männer	Anzahl	229	10	53	71
Typen 1-8	%	63,1	2,8	14,6	19,5
Frauen	Anzahl	78	2	14	14
Typen 1-8	%	72,2	1,9	13,0	13,0

Tab. 14: Differenzierungsgrad der Metastasen bei Männern und Frauen in Abhängigkeit vom Primärtumor

Zeichenerklärung: = Metastasen mit Primärtumor identisch
≙ gleicher Differenzierungsgrad wie Primärtumor
↑ Metastasen höher differenziert als Primärtumor
↓ Metastasen niedriger differenziert als Primärtumor

4. DISKUSSION

4.1. Lymphknotenmetastasen

Die ersten Manifestationsorte der Metastasen eines primären malignen Lungentumors sind in der Regel die regionären Lymphknoten. Die aus der Lunge abfließende Lymphe mit den Tumorzellen wird im Lymphknoten gefiltert,bevor sie in die Blutwege gelangt (Sträuli 1979). Nur selten finden sich vor einer lymphogenen Metastasierung hämatogene Metastasen,wenn Tumorzellen frühzeitig in Lungenvenen einbrechen.

Bei Metastasierung in die Lymphknoten kann es vorkommen, daß einzelne Knoten in einer Kette übersprungen werden - "skip metastasis".

Durch den speziellen Aufbau der Lymphknoten wirken sie als Filter,in denen die Tumorzellen hängen bleiben können. Der Abfluß der tumorzellhaltigen Lymphe erfolgt in erster Linie über die hilusgerichteten tiefen Lymphwege. In Abhängigkeit vom Sitz des Tumors zeigt sich dabei ein unterschiedlicher Befall der regionären Lymphknoten (Schulze 1974).

Über die Ausbreitung von Tumorzellen in den intrathorakalen Lymphknoten gibt es heute noch keine übereinstimmenden Auffassungen.

Verbindungswege zwischen den beiden Lungenhälften ermöglichen kontralaterale Metastasierungen. Greschuchna und Haaßen (1971,1973) wiesen nach Mediastinoskopien auf die Bedeutung kontralateraler Metastasen hin. Folgende Metastasierungswege wurden von ihnen festgestellt:

1. Beim rechten Oberlappen fließt die Lymphe,der anatomischen Lage entsprechend,ipsilateral ab. Nur 9% kontralaterale Metastasen wurden beobachtet.

2. Vom rechten Mittellappen kommt es hauptsächlich zur Besiedelung von Hilus- und Bifurkationslymphknoten.

3. Liegt der Sitz des Tumors in den unteren Segmenten des rechten Unterlappens,so gibt es häufig kontralaterale Metastasen. Weiterhin werden vom rechten Unterlappen bevorzugt die Bifurkationslymphknoten befallen.

4. Obwohl beim linken Oberlappen besonders ipsilaterale und paratracheale Lymphknoten von Metastasen bedroht sind, werden in 21 % der Fälle kontralaterale Metastasen diagnostiziert.

5. Vom linken Unterlappen erfolgt die Metastasierung in erster Linie ipsilateral.

Trotz sehr variabler Metastasierungswege wird nach allen Angaben im Schrifttum deutlich,daß rechts häufiger als links mit ipsilateraler Metastasierung zu rechnen ist.

Neben den bisher beschriebenen Verbindungswegen,finden sich auch direkte Wege zwischen den Lungenunterlappen und den Bauchorganen (Schulze 1974,Spencer 1977 Bd 2 S. 851). Direkte Wege konnten sowohl zwischen Mediastinum und Leber als auch zwischen Mediastinum und Nebennieren nachgewiesen werden.

Metastasenstreuung über die Lymphbahnen unterliegt nach allen bisherigen Beobachtungen keinem festen Schema.

Der Literaturvergleich von Angaben über Lymphknotenmetastasen ist schwierig,da einzelne Untersucher die Lymphknoten in unterschiedlichen Gruppen zusammenfassen oder nicht die gleichen Bezeichnungen verwenden. Auch bei den Angaben aus den dieser Arbeit zugrunde liegenden Sektionsprotokollen muß beachtet werden,daß die Berichte von mehreren Sekanten erstellt wurden und häufig nur ein makroskopischer Befund vermerkt wurde.

Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte zeigt ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den Angaben im Schrifttum folgendes:

Die Auswertung der Wuppertaler Sektionsberichte ergab in 74,3% der Fälle Lymphknotenmetastasen. Seydel et al (1975) berichten von 77% und Larsson fand 1973 in 76,7% Lymphknotenmetastasen. Aus diesen sehr eng beieinanderliegenden Angaben kann geschlossen werden, daß zum Zeitpunkt des Todes bei ca. 75% der malignen Lungentumoren Lymphknoten infiltriert sind. Somit gehört der maligne Lungentumor zu den Tumoren, die umfangreiche Metastasen setzen (Hort und Schmitt-Gräff 1979). Diese Metastasen treten zunächst in den regionalen Lymphknoten (Tab.1) und später auch in denen des Bauchraumes auf.

Lymphknotenmetastasen konnten bei Frauen unwesentlich häufiger festgestellt werden als bei Männern. In den Todesaltersgruppen zeichneten sich dagegen keine nennenswerten Unterschiede ab (Tab. 5,6).

Vergleicht man in der Literatur die Lymphknotenmetastasen mit dem histologischen Typ des Primärtumors, so wird deutlich, daß Typ 1 verhältnismäßig selten Lymphknotenmetastasen aufweist (Seydel et al 1975). Die in unserer Untersuchung gewonnen Ergebnisse stimmen mit den Werten von Larsson (1973) überein: Typ 2 und 3 zeigen den häufigsten Lymphknotenbefall, während bei Typ 4 von vielen Autoren am seltensten Lymphknotenmetastasen beschrieben wurden.

Tabelle 15 zeigt einen Überblick über Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit der Typen des Primärtumors.

	Haupt und Fuchs 1966	Larsson 1973	Hort und Schmitt-Gräff 1979	eigene Untersuchungen 1981
Typ 1	65,0	70,0	77,0	64,5
Typ 2	84,9	82,0	96,0	85,2
Typ 3	84,6	78,0	80,0	72,9
Typ 4	78,1	67,0	84,0	63,6

Tab.15: Lymphknotenbefall in Abhängigkeit der Typen des Primärtumors. Vergleich der eigenen Angaben mit denen der Literatur (Angaben in %)

Gehen wir von der Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen aus,so sind die Lungenkarzinome der Typen 2 und 3 am bösartigsten.

Überwiegend erscheinen die Metastasen im histologischen Präparat wie der Primärtumortyp (83% der Fälle) - die Metastasen,die anders als der Primärtumor metastasierten, traten zumeist als Typ 2 auf (Tab.10).

4.2. Hämatogene Metastasen

Insbesondere zwei Faktoren bestimmen die Möglichkeit für das Einnisten von Tumorzellen und den Zeitpunkt der Metastasenbildung in den verschiedenen Organen:

1. die Aggressivität der Tumorzelle
2. die Abwehrkraft des Organismus.

Die genauen Wege und Mechanismen der hämatogenen Metastasenbildung sind bis heute noch nicht vollständig geklärt. Einige der Faktoren,die bei der Metastasierung des Lungen-

karzinoms eine Rolle spielen oder spielen können,sollen hier aufgeführt werden.

1. Lytische Einwirkungen von Tumorzellen auf Wirtsstrukturen

Es wird angenommen,daß lysosomale Hydrolasen von den Tumorzellen ausgeschieden werden,welche die Durchdringung der Basalmembran des Wirtsgewebes ermöglichen. Insbesondere den Kollagenasen,die das Kollagen der Basalmembran enzymatisch abbauen (Kollagenasen Typ IV) wird besondere Bedeutung beigemessen (Poole 1973,Liotta et al 1980). Neben diesen Kollagenasen scheinen auch die Kathepsine von Wichtigkeit zu sein.

2. Anhaften von in der Blutbahn befindlichen Tumorzellen

Mehrere Faktoren ermöglichen ein Anhaften von Tumorzellen in der Blutbahn. Einmal besteht die Möglichkeit des Steckenbleibens von Tumorzellen in Gefäßen mit geringem Durchmesser (Sträuli 1979),aber auch Gerinnungsprozesse haben einen wesentlichen Einfluß (Laki 1974,Easty 1975). Durch die von Tumorzellen abgesonderten prokoagulierenden Faktoren oder durch Thrombozyten,die an der Tumorzelloberfläche anhaften,kommt es zur Mikrothrombenbildung. Dieser Thrombenbildung wirken allerdings fibrinolytische Prozesse entgegen. Inwieweit die einzelnen Faktoren an der Einnistung der Tumorzellen beteiligt sind,ist noch nicht abgeklärt.

3. Zellabwehrmechanismen gegen Tumorzellen

Tumorzellen können bei direktem Kontakt mit Monozyten-Makrophagen phagozytiert und abgetötet werden,falls dieser Zelltyp zuvor aktiviert wurde (Fink 1976). Zusammen mit dem Immunsystem stellen die Makrophagen einen wichtigen Tumorabwehrmechanismus dar.

4. Antigen-Antikörper-Reaktionen als Abwehrsystem

Tumorzellen enthalten verschiedene Antigene,auf die der menschliche Organismus mit Bildung spezifischer Antikörper

reagieren kann (Klein 1976). Insbesondere sensibilisierte T-Lymphozyten spielen hier eine Schlüsselrolle,aber auch B-Lymphozyten sind an dem Abwehrmechanismus beteiligt. In der letzten Zeit wird die Bedeutung tumorspezifischer Transplantationsantigene (TSTA) hervorgehoben (Warnatz 1979).

Weitere Faktoren spielen bei der Metastasenbildung maligner Lungentumoren eine Rolle,doch ist ihre Bedeutung noch nicht hinreichend geklärt (Easty 1975,Fidler 1977). Einige sollen hier aufgezählt werden:

- Kontaktinhibition
- Chalone
- Toxinabgabe der Tumorzellen
- entzündliche Reaktionen im potentiellen Metastasenorgan
- tumortypenspezifische Antigene
- endokrinologische Einflüsse

Eine umfangreichere Darstellung dieser Faktoren findet sich in den Arbeiten von Weiss (1976) und Day et al (1977) sowie Fidler et al (1978).

Zusammenfassend kann gesagt werden,daß auf dem Gebiet der hämatogenen Metastasierung sehr viele Gesichtspunkte berücksichtigt werden müssen,und vieles bislang nicht oder nur unzureichend erforscht ist.

Wie kein anderes Karzinom kann der maligne Lungentumor Metastasen in verschiedenen Organen absiedeln (Hürzler 1972, Spencer 1977 Bd 2 S. 847). Neben der direkten Absiedelung durch die Lymphbahnen (4.1.) und Einbrüchen in die Lungengefäße kommt es auch über andere Wege zur Metastasenbildung. Sowohl zum kleinen als auch zum großen Blutkreislauf gibt es über die Vasa privata und Vasa publica Verbindungen. Nach

Uehlinger (1971) erfolgt bei zentralen Lungenkarzinomen die hämatogene Ausbreitung vorwiegend über die Venae bronchiales und Venae intercostales. Diese stehen mit dem Vena-cava - Vena-azygos - System in Verbindung. Zum Hirn können die Geschwulstzellen über den Plexus spinalis aufsteigen (Uehlinger 1971).

Schubert stellte eine Malignitätsskala - entsprechend der Metastasenhäufigkeit - der histologischen Typen des malignen Lungentumors auf (1975). Danach haben die kleinzelligen Karzinome den höchsten Malignitätsgrad. Sie rufen in ihrer Umgebung nur schwache Entzündungsreaktionen hervor und metastasieren schnell. Gefolgt wird Typ 2 von den Adenokarzinomen, die in erster Linie hämatogene Metastasen absiedeln,was auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt wurde (Tab.8). Hauptmetastasenorte sind nach Greul und Steinmann (1979) beim Adenokarzinom Skelett,Leber,Pleura und Nebenniere. Zusätzlich wurden bei uns noch häufig Hirnmetastasen gefunden (Tab.16). Das broncho-alveoläre Karzinom,ein Untertyp des Adenokarzinoms,metastasiert dagegen selten. An dritter Stelle folgen die großzelligen Karzinome,gefolgt von den Plattenepithelkarzinomen,die relativ selten metastasieren. Sie weisen in der Regel ein kräftiges bindegewebiges Stroma auf und lösen eine stärkere humorale Entzündungsreaktion in der Umgebung aus,was eine Ursache der geringeren Metastasentendenz als bei anderen Lungenkarzinomen sein soll (Larsson 1973, Schubert 1975). In der von uns vorgelegten Studie wurden dagegen am seltensten bei Typ 4 hämatogene Metastasen beobachtet (Tab. 8).

In Tabelle 16 sind die Häufigkeitsangaben von Metastasen bei primären malignen Lungentumoren von verschiedenen Autoren und die eigenen Ergebnisse zusammengestellt.

Autoren	Niere	Neben-niere	Leber	Knochen	Hirn	Pleura	Pankreas	Schild-drüse
Ochsner und DeBakey 1942	17,5	20,3	33,3	21,3	16,5	-	-	-
Grosse 1953	26,5	26,5	49,9	32,6	16,5	18,5	8,5	7,1
Spencer 1954	14,3	26,4	38,5	15,5	18,4	-	-	-
Galluzzi und Payne 1955	15,4	33,5	39,3	14,6	25,7	-	11,6	3,6
Zschoch und Kober 1967	19,7	28,7	40,4	35,8	21,8	14,2	-	-
Hackl 1969	12,1	28,2	30,9	12,7	12,9	2,5	1,8	-
Hürzler 1972	15,5	30,0	37,5	32,0	28,0	21,8	8,6	2,9
Berge und Toremalm 1975	20,8	37,9	50,9	41,1	20,7	28,4	9,9	5,9
eigene Untersuchungen 1981	12,7	32,7	39,3	29,5	20,2	20,8	4,9	6,6

Tab. 16: Häufigkeit von Metastasen bei primären malignen Lungentumoren Vergleich der eignen Ergebnisse mit Angaben aus der Literatur (Angaben in %)

Den verschiedenen Veröffentlichungen ist nicht immer zu entnehmen,ob die Angaben der Metastasenhäufigkeit auf alle Lungentumoren bezogen wurden,oder nur auf die Tumoren,welche metastasierten.

Unabhängig von den leicht variierenden Zahlenwerten fällt jedoch auf,daß an erster Stelle stets die Leber,an zweiter und dritter entweder Knochen oder Nebennieren zu finden sind (Tab.16). Im folgenden wird versucht,für diese Bevorzugung bestimmter Organe eine Erklärung zu finden. Auf fünf Metastasenorte soll in diesem Zusammenhang genauer eingegangen werden: Leber,Nebenniere,Knochen,Niere und Gehirn. Lungen- und Pleurametastasen werden nicht untersucht,da in der Lunge nicht immer eine exakte Abgrenzung vom Primärtumor möglich ist,und in der Pleura ein direktes Einwachsen von Tumorzellen von einer hämatogenen Metastasierung nicht immer sicher unterschieden werden kann (Onuigbo 1973).

Zunächst folgt ein Vergleich zwischen Metastasen primärer maligner Lungentumoren und Metastasen aller anderen Karzinome (Tab.17).

Auf der Suche nach den Ursachen für den unterschiedlichen Organbefall haben sich anatomische und physiologische Gegebenheiten als wichtig erwiesen. So stellten Bienengräber (1950) sowie Galluzzi und Payne (1955) hämodynamische Gesichtspunkte in den Vordergrund. Sie nahmen an,daß Anzahl und Lichtungsweite der Kapillaren und die sie durchfließende Blutmenge und ihre Geschwindigkeit auf die Metastasenbildung Einfluß haben. Doch reichen diese Faktoren allein nicht aus, um die unterschiedliche Metastasenhäufigkeit in den einzelnen Organen zu erklären. Neuere Aspekte zur Erklärung der Metastasenbildung,die auch heute teilweise noch Gültigkeit haben, wurden in diesem Zusammenhang von Gabler und Peckholz (1960)

	alle Karzinome zusammengefaßt	Lungenkarzinome	
		Berge und Toremalm	eigene Untersuchungen
Leber	50,0	50,0	39,3
Knochen	32,4	41,1	29,5
Nebenniere	18,7	37,9	32,7
Niere	8,4	20,8	12,7
Hirn	7,8	20,7	20,2

Tab. 17: Vergleich der Metastasenhäufigkeit aller Karzinome zusammengefaßt und von Lungenkarzinomen in verschiedenen Organen (Angaben in %) - modifiziert nach Berge und Toremalm 1975

vorgetragen. Diese Autoren stellten fest, daß Sekundärgeschwülste seltener in aktiv bewegten Organen, einschließlich der muskulären Hohlorgane auftreten, da deren Durchblutung höher ist. Damit sind ungünstigere Voraussetzungen für ein Anhaften von Tumorzellen gegeben.

4.2.1. Lebermetastasen

Die Leber bietet ideale Verhältnisse zum Ansiedeln von Geschwulstzellen. Als größte Drüse des Körpers wird sie von etwa 1500 ccm Blut pro Minute durchströmt. Dieses Blut stammt zu einem Drittel aus der Arteria hepatica und zu zwei Dritteln aus der Pfortader. Je nach Funktionszustand

steigt der Anteil des Pfortaderblutes. Somit wird der Leber sauerstoffärmeres Blut zugeführt. Die Aggressivität der eingeschwemmten Geschwulstzellen wird dadurch nicht beeinträchtigt. Es kommt aber zu einer temporären Hypoxie der Uferzellen und des Lebergewebes,das damit anfälliger wird und somit einen Einbruch von Tumorzellen erleichtert. Der Blutdurchstrom wird in den buchtig gestalteten Sinusoiden stark verlangsamt - damit ist die Möglichkeit zum Anhaften von Tumorzellen eher gegeben.

Das aus diesen Gründen gehäufte Auftreten von Lebermetastasen gilt für alle Karzinome (Tab. 17). Im eigenen Untersuchungsgut sind Lebermetastasen maligner Lungentumoren jedoch seltener als es dem allgemeinen Durchschnitt aller Karzinome nach der Veröffentlichung von Berge und Toremalm entspricht. Eine Erklärung für diesen Unterschied könnte sein, daß bei der routinemäßig durchgeführten Sektion der Leber in unserem Untersuchungsgut in der Regel nur zwei Anschnitte gemacht werden.

Bei der Typenbeurteilung konnten in 59,2% der Primärtumoren des Typs 2 (Tab.9) Lebermetastasen diagnostiziert werden,die in den meisten Fällen mit dem Primärtumor identisch waren (Tab.12).Auch in der Literatur werden ähnliche Ergebnisse berichtet (Berge und Toremalm 1975,Martini et al 1975,Neumann und Kodras 1980).

4.2.2. Nebennierenmetastasen

Neben dem schon erwähnten Metastasenweg über die Lymphe, werden die Nebennieren auch über den Blutweg von Tumorzellen befallen. Bezogen auf das Organgewicht ist der Blutdurchfluß sehr hoch. Wie in der Leber kommt es zur Stromverlangsamung, da das Blut drei Filtersysteme,die Zona glomerulosa,Zona fas-

ciculata und die Zona reticularis passieren muß. Eine Eigenmotilität der Nebennieren gibt es nicht.

Der überproportionale Metastasenbefall der Nebennieren wird mit den beiden Metastasenwegen (Onuigbo 1958) und dem höheren Blutdurchfluß begründet.

Andere Autoren sind der Ansicht,daß der Blutdurchfluß weniger bedeutsam ist als die gute Sauerstoffversorgung und der Lipoidreichtum des Organs (Schulze 1974).

Beim Vergleich der Angaben über den Metastasenbefall der Nebennieren fällt auf(Tab.17),daß diese Organe bei primären malignen Lungentumoren deutlich häufiger betroffen sind (32,7%) als bei anderen Karzinomen (18,7%). Eventuell kann dieses Phänomen auf die zusätzlichen lymphogenen Verbindungswege zum Mediastinum zurückgeführt werden.

Bezüglich der Typenverteilung wird deutlich (Tab.9),daß bei den Typen 2 und 3 des Primärtumors wesentlich häufiger Metastasen auftreten als bei den Typen 1 und 4. Das gilt auch,wenn die Häufigkeitsunterschiede von hämatogenen Metastasen verschiedener Primärtumoren berücksichtigt werden (Tab.8). Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen anderer Autoren überein (Schulze 1974). In der Nebenniere fanden wir bezüglich des Tumortyps häufiger Metastasen von Adeno- als von kleinzelligen Karzinomen (Tab.9). Gleichlautende Angaben wurden auch von Haupt und Fuchs (1966) gemacht.

4.2.3. Knochenmetastasen

Knochenmetastasen treten überwiegend im Mark auf,dessen Masse etwa 4,5% des Körpergewichts entspricht.Im venösen Schenkel des Kapillarsystems des Knochens kommt es zu einer starken Verlangsamung des Blutstroms. Die plexusartig angeordneten Sinus haben präformierte Buchten,in denen sich ein-

geschwemmte Geschwulstzellen gut einlagern können. Eine Entwicklung der Tumorzellen zu Metastasen ist leichter möglich,da das Blut hier verhältnismäßig lange verweilt (Gabler und Peckholz 1960). Eigenmotilität der Kapillarwandungen gibt es auch im Knochen nicht. Powles und Mitarbeiter (1977) weisen auf die Bedeutung biologischer und biochemischer Faktoren bei der Entwicklung von Knochenmetastasen hin.

Die Verteilung der Metastasen im Skelettsystem wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt. Uehlinger (1971) sowie Hammer und Gollmann (1972) berichten,daß insbesondere das periphere Gliedmaßenskelett zuerst befallen wird. Andere Autoren fanden nur selten periphere Metastasen. Meistens werden Sekundärgeschwülste in der Reihenfolge : Wirbelsäule - hier ganz auffällig im roten Knochenmark - Rippen und Sternum beobachtet (Zschoch und Kober 1967).

In der Wuppertaler Studie konnte nur eine verhältnismäßig kleine Anzahl von Knochenmetastasen ausgewertet werden. Hier fiel auf,daß Primärtumoren des Typs 4 mit 30,3% häufiger in die Knochen metastasierten als in andere Organe (Tab.9). Dieses Ergebnis weicht von den bisherigen Angaben im Schrifttum ab.Möglicherweise ist dieser Unterschied mit der relativ kleinen Fallzahl zu erklären,da nur zehn Knochenmetastasen unseres Untersuchungsgutes als Typ 4 klassifiziert werden konnten,und diese geringe Anzahl keine signifikante Aussage zuläßt.

Auffälligerweise waren die Knochenmetastasen nie höher differenziert als der Primärtumor. Die geringe Anzahl von Skelettmetastasen in unserem Material könnte darauf zurückgeführt werden,daß bei den Routinesektionen nicht alle Teile des Skelettsystems obduziert werden konnten. Die unterschiedlichen Angaben in der Literatur über Skelettmetastasen beruhen

wahrscheinlich auf entsprechenden Differenzen im realisierbaren Aufwand. In einer Zusammenfassung der fünf größten autoptischen und klinisch-röntgenologischen Zusammenstellungen fanden sich bei 34% aller Lungenkarzinome Knochenmetastasen (Schubert 1980).

Die bisher behandelten Organe Leber,Nebenniere und Knochen sind die häufigsten Metastasenorte von malignen Lungentumoren. Folgende Merkmale sind ihnen gemeinsam:

1. funktionelle Dauerbelastung
2. eine für Tumorzellen günstige Hämodynamik
3. keine Eigenmotilität
4. siebartige Filterwirkung durch spezielle Anordnung der Kapillarsysteme.

4.2.4. Nierenmetastasen

Die Nieren sind dagegen nicht so häufig von Metastasen betroffen (Tab.17),obwohl sie ständig gleichbleibend durchblutet werden,obwohl die Kapillarschlingen sehr enlumig sind, sodaß ein enger Wandkontakt mit eingeschwemmten Tumorzellen möglich ist und obwohl die Kapillaren von Rinde und Mark, besonders die Glomerula als Filter wirken. Auch die Niere zeigt keine Eigenbeweglichkeit.

Im Vergleich zum Mittelwert aller Karzinome führen maligne Lungentumoren deutlich häufiger zu Nierenmetastasen (Tab.17); im Wuppertaler Untersuchungsgut hatten 12,7% der bösartigen Lungentumoren in die Nieren metastasiert. Dieses Ergebnis bestätigen Ravich und seine Mitarbeiter (1975), nach denen Nierenmetastasen allgemein selten,doch beim Lungenkarzinom von Bedeutung sind.

Bei der histologischen Typisierung der Nierenmetastasen fiel auf,daß diese seltener als in anderen Organen mit dem

histologischen Typ des Primärtumors identisch waren. Am häufigsten von allen in dieser Arbeit besprochenen Organen wiesen die Nieren niedriger differenzierte Metastasen auf (27,3%,Tab.12). Metastasen von primären Plattenepitheltumoren waren in der Niere in vier von acht Fällen (50%) kleinzellig (Tab.10),Metastasen des Primärtumortyps 3 waren sogar in 66% der Fälle in Form kleinzelliger oder großzelliger Nierenmetastasen niedriger differenziert. Eine befriedigende Erklärung für diese Sonderstellung der Niere vermögen wir nicht zu geben. Galluzzi und Payne (1955) versuchen dieses Phänomen zu erklären,indem sie deutlich machen,daß Nierenmetastasen häufig bei hochdifferenzierten Primärtumoren (Typ 1 und 3) vorkommen. Aus unbekannten Gründen sollen diese zur stärkeren Entdifferenzierung (typing und grading) des Tumorgewebes neigen. Denkbar wäre auch,daß sich in einem für Metastasen ungünstigen Milieu der Nieren gut Klone niedrigeren Differenzierungsgrades bzw. höheren Malignitätsgrades absiedeln können.

4.2.5. Gehirnmetastasen

Wie die Niere zählt das Gehirn zu den Organen mit mittlerem Metastasenbefall (Tab.17). Es wird stetig gleichmäßig durchblutet,zeigt keine Eigenbewegungen. Das Gehirn ist kein homogenes Gewebe,die graue Substanz enthält ein mehrfach engeres Kapillarnetz als das Mark (Gabler und Peckholz 1960) und wird auch häufiger von Metastasen befallen. Die Tumorzellen gelangen normalerweise über die großen Pulmonalvenen via Herz (Spencer 1977 Bd 2 S.851) in das Gehirn. Zusätzlich werden Geschwulstzellen über den Plexus spinalis eingeschwemmt,der unmittelbar über die Venae intervertebrales mit den Bronchialvenen ver-

bunden ist,und somit eine direkte Verbindung zum intrakraniellen Sinus vermittelt (Uehlinger 1971). Damit kann erklärt werden,warum Lungentumoren - im Vergleich mit anderen Karzinomen - häufiger Hirnmetastasen haben (Tab.17).
Die Ergebnisse aus Wuppertal stimmen hier gut mit denen von Berge und Toremalm (1975) überein.

Hirnmetastasen sollen laut Burgess und seinen Mitarbeitern (1979) häufiger vorkommen,wenn der Primärtumor in der linken Lungenhälfte lokalisiert ist. Diese Angaben können jedoch nicht als gesichert gelten; so beschrieben Zschoch und Kober (1967) das Gegenteil.

Beim histologischen Vergleich des Primärtumortyps mit den Hirnmetastasen fiel auf,daß das Hirn am häufigsten von allen Organen höher differenzierte Metastasen aufwies (Tab. 11,12). Dies ist wichtig in der Strahlentherapie zu wissen,da kleinzellige Tumoren eine größere Strahlensensibilität aufweisen als andere Tumortypen,und von vielen Klinikern prophylaktische Hirnbestrahlungen befürwortet werden.

Die Angaben über die Häufigkeit von Hirnmetastasen schwanken in der Literatur zwischen 20 und 65% (Nugent et al 1979, Neumann und Kodras 1980). Der Grund für diese divergierenden Angaben wird wohl die unterschiedlich intensive Suche sein. Nugent und seine Mitarbeiter (1979) untersuchten speziell Metastasen des Gehirns beim kleinzelligen Lungenkarzinom und fanden in 65% der Fälle Sekundärgeschwülste in diesem Organ.

In den eigenen Untersuchungen fanden sich bei gleicher Sektionstechnik Metastasen der Typen 2 und 3 häufiger als die der Typen 1 und 4 (Tab.9).Auffällig ist,daß Adenokarzinome relativ häufiger ins Gehirn metastasierten als kleinzellige, obwohl Typ 2 im allgemeinen schneller und häufiger metastasiert (Tab.8,9). Yesner et al (1980) kamen zu dem gleichen Ergebnis.

An Gemeinsamkeiten der Organe mit mittlerem Metastasenbefall (Hirn und Niere) wurden gefunden:

1. stetige Beanspruchung
2. gleichbleibende Durchblutung
3. keine Eigenbeweglichkeit

Der geringere Befall dieser Organe läßt sich eventuell damit erklären,daß durch die hohe Sauerstoffsättigung der Kapillarwandzellen eine erfolgreichere Abwehr der Tumorzellen möglich ist (Gabler und Peckholz 1960). Denn erst wenn es durch Einengung des Lumens und Druck der Tumorzellen auf die Kapillarwandung zu einer örtlichen Hypoxie der Wandzellen kommt,erfolgt nach Angaben von Laki (1974) ein Durchbruch der Tumorzellen ins Gewebe.

4.3. Metastasen bei Männern und Frauen

Die Untersuchungen in Wuppertal zeigten,daß Frauen - mit Ausnahme von Knochenmetastasen - relativ häufiger hämatogene Metastasen aufwiesen als Männer (Tab.4). Auch Galluzzi und Payne (1955) konnten einen etwas häufigeren Metastasenbefall bei Frauen in der Menopause - im Vergleich zu gleichaltrigen Männern feststellen. Unsere Ergebnisse sind ähnlich. Bei Frauen vor dem 45. Lebensjahr fanden Galluzzi und Payne (1955) dagegen deutlich seltener hämatogene Metastasen als bei Männern gleichen Alters. Diese geringere Metastasenhäufigkeit bei jungen Frauen ließ sich wegen der geringen Fallzahl dieser Altergruppe im eigenen Untersuchungsgut nicht nachprüfen.

Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen könnten auf hormonellen Faktoren beruhen,die bisher in der Literatur selten berücksichtigt wurden. Zwar ist bekannt,daß viele Tumoren in bestimmten Entwicklungsphasen hormonabhängig sind,doch

wurde diese Tatsache bei der Erforschung der Metastasenbildung von Lungenkarzinomen bisher noch nicht untersucht.

Ferner könnte der ungleiche Metastasenbefall bei den Geschlechtern auf Unterschieden der Antikörperbildung beruhen. Hier wird diskutiert,ob Frauen weniger Antikörper bilden als Männer.

Wie die histologische Klassifizierung der Primärtumoren zeigt,werden Frauen häufiger von Typ 3 und seltener von Typ 1 betroffen. Bei Männern zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis. Generell finden sich bei Adenokarzinomen häufiger hämatogene Metastasen als bei Plattenepithelkarzinomen (Tab.8). Das relativ häufigere Vorkommen von Adenokarzinomen bei Frauen könnte eine Erklärung für den generell höheren Metastasenbefall bei Frauen spielen (3.1.1.3.).

4.4. Metastasen und Todesalter

Wie bei anderen Karzinomen gilt für die malignen Lungentumoren,daß sehr alte Menschen sowohl weniger von lymphogenen als auch von hämatogenen Metastasen befallen sind (Noltenius et al 1977). Dies versucht man folgendermaßen zu erklären:

1. Bei Greisen kommt ein hoher Anteil von Plattenepithelkarzinomen vor,die seltener Metastasen ausbilden (Brünger 1981).
2. Patienten,die sehr viele Metastasen haben,versterben früher.
3. Nach unserer Ansicht wäre zusätzlich anzunehmen,daß Greise mit einem bösartigen Lungentumor infolge der allgemeinen Schwäche (z.B. respiratorische Insuffizienz, Herz- und Kreislaufstörungen und andere altersbedingte Störungen) eher an diesen Organschäden sterben,sodaß

der Tod oft vor Entwicklung nachweisebarer Metastasen eintritt.

Im höheren Alter wurde kein Organ bevorzugt befallen (Tab.5,6). Die Ergebnisse unserer Studie stimmen in diesem Punkt mit entsprechenden Angaben in der Literatur überein (Zschoch und Kober 1967).

Typ 4 siedelte nach unseren Beobachtungen am seltensten Metastasen ab,trotzdem lag das durchschnittliche Sterbealter dieses Typs mit 63,8 Jahren am niedrigsten.

4.5. Differenzierung der Metastasen

Für die Prognose und Therapie eines Lungenkarzinoms ist sein histologischer Typ und der Typ der Metastasen ausschlaggebend.

Es ist bekannt,daß mehr als die Hälfte der Primärtumoren bezüglich des Zelltyps keinen einheitlichen histologischen Aufbau zeigt. Da die WHO aber die Klassifikation nach den höchst differenzierten Anteilen im Tumorgewebe fordert,wird es schwierig,ohne zusätzliche Angaben über undifferenzierte Anteile,eine genauere Prognose und eventuell Therapie aufzustellen,da nach allen bisherigen Erfahrungen das Auftreten hämatogener Metastasen vom Typ (typing) und vom Grad (grading) des Primärtumors mitbestimmt wird. Metastasen gehen häufiger von den niedriger differenzierten histologischen Typen aus,was bei Lungentumoren insbesondere für den Typ 2 gilt,der früher und häufiger metastasiert (Wilson und Battifora 1974).

In der vorliegenden Studie konnte festgestellt werden, daß in 65,1% der Fälle das histologische Bild der Metastasen dem des Primärtumors entsprach. Darüberhinaus zeigten bei

gleichem Differenzierungsgrad 14,3% (Tab.12) einen anderen Zelltyp in den Metastasen als der Primärtumor,d.h. ungefähr 80% der Metastasen wiesen den gleichen Differenzierungsgrad auf wie der Primärtumor. 18% waren niedriger und 2,6% höher als der Primärtumor differenziert. Diese 20% der Metastasen sind klinisch besonders interessant,da - wie einleitend gesagt - aus dem abweichenden histologischen Bild sich prognostische und therapeutische Konsequenzen ergeben.

Die auffälligste Übereinstimmung zwischen Primärtumor und Metastasen bestand bei den keinzelligen Karzinomen. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch Hainau und Mitarbeiter (1977). Ähnlich verhält es sich mit Typ 4. Dieses Ergebnis war bei den biologischen und histopathologischen Merkmalen der Tumortypen 2 und 4 zu erwarten. Eine niedrigere Differenzierungsstufe ist bei diesen von vorneherein niedriger differenzierten Tumoren nicht möglich - eine Umwandlung in höhere Differenzierungsformen wenig wahrscheinlich.

Organspezifische Unterschiede bezüglich der Differenzierung wurden in Tabelle 12 zusammengestellt. Daraus wird deutlich:

1. Von allen Organmetastasen sind die Hirnmetastasen am häufigsten höher differenziert.
2. Die Nierenmetastasen zeigen von allen Metastasen am häufigsten niedrigere Metastasierung.
3. Die Lebermetastasen zeigen auffällige Übereinstimmung mit dem Primärtumor.

So gut wie nie waren Metastasen in Leber,Knochen,Pankreas und Pleura höher als der Primärtumor differenziert. Daß mehr Sekundärgeschwülste mit einem niedrigeren Differenzierungsgrad als der Primärtumor eingestuft wurden,dürfte zum großen Teil daran liegen,daß bei den nach dem WHO-Schema klassifi-

zierten Lungenkarzinomen niedriger differenzierte Areale unbenannt bleiben. Gerade diese Areale können aber für die Metastasierung ausschlaggebend sein,da bei Zellpopulationen mit höherem Malignitätsgrad eher Metastasierungen anzunehmen sind. Auch bei der Klassifizierung der Metastasen nach dem WHO-Schema gilt: Einteilung nach dem höchst differenziertesten Anteil.

Bei der Untersuchung des Differenzierungsgrades (grading) von Metastasen ergaben sich folgende Zahlen bei der Beurteilung der Primärtumoren des Typs 1 (Tab.13): 35% der Metastasen waren mit dem Primärtumor identisch,58% waren niedriger differenziert. Im Vergleich dazu zeigen die Mittelwerte aller Lungenkarzinome in 65% ein identisches Bild der Metastasen mit dem des Primärtumors und nur in 18% niedriger differenzierte Metastasen. Diese häufigen Abweichungen bei Tochtergeschwülsten des Tumortyps 1 vom Primärtumor möchten wir damit erklären,daß aus den oben genannten Gründen nur Plattenepithel- sowie Adenokarzinome Metastasen absiedeln können,die einem Tumortyp höherer Malignität entsprechen. So finden sich auch bei Typ 3.a des Primärtumors ähnliche Verhältnisse wie beim Plattenepithelkarzinom; 36% der Metastasen des Typs 3.a sind identisch mit dem Primärtumor, 53% niedriger differenziert. Beim Primärtumor des Typs 3.b stimmen dagegen 80% der Metastasen mit dem Primärtumor überein (Tab.13), niedriger differenzierte Metastasen haben wir nicht gefunden. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist allerdings begrenzt,da nur zehn Metastasen dieser Gruppe zugeteilt werden konnten.

4.6. Das Klassifizierungsschema der WHO

Es ist aus mehreren Gründen sehr begrüßenswert,daß ein einheitliches Klassifizierungsschema für maligne Lungentumoren erarbeitet wurde. Die Richtlinien erfüllen die wichtigsten Forderungen,die an ein solches Schema gestellt werden:

1. gute Einteilungsmöglichkeit der Tumoren
2. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse
3. biologische Einheit der Tumoren,die in einem Typ zusammengefaßt werden (WHO 1977)

Das WHO-System erwies sich für die Klassifikation der Metastasen in dieser Arbeit als gut geeignet. Die Ergebnisse zeigen,daß bei den Metastasen sowohl das Typing als auch das Grading bedeutsam sind. Da es typenspezifische Unterschiede bei der Organmanifestation gibt,ist die Klassifikation von Primärtumoren mit Hilfe des WHO-Schemas für Aussagen über die Metastasenerwartung wichtig. Bei Kenntnis des Primärtumortyps ergeben sich Anhaltspunkte über Entstehungsorte und Verhalten von Metastasen (Tab.10,11).

Im Hinblick auf klinische Konsequenzen könnte sich die WHO-Klassifikation maligner Lungentumoren jedoch als ungünstig erweisen,weil ein Tumor nach dem höchst differenziertesten Anteil eingestuft wird. So ist zu erwarten,daß auch ein Tumor des Typs 1 oder 3 eine schlechtere Prognose hat,wenn er überwiegend niedriger differenziert ist,oder daß diese niedriger differenzierten Anteile früher metastasieren.

Ungeachtet der klinisch-therapeutischen und prognostischen Konsequenzen bietet die WHO-Klassifikation jedoch den Vorteil der einfachen Handhabung und die Möglichkeit internationale Vergleiche epidemiologischer Studien und therapeutischer Ergebnisse durchzuführen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 1971 bis 1980 wurden am Pathologischen Institut der Kliniken der Stadt Wuppertal 346 primäre maligne Lungentumoren obduziert,bei denen insgesamt 675 Lymphknotenmetastasen und 631 hämatogene Metastasen nachgewiesen wurden. Eine systematische Untersuchung der Metastasen und ihre Beziehung zum Primärtumor führte zu folgenden Ergebnissen:

74,3% der malignen Lungentumoren hatten Lymphknotenmetastasen und 74,9% hämatogene Metastasen. Die Leber war in 39,3% aller Fälle von Metastasen befallen,die Nebennieren in 32,7%,die Knochen in 29,5%,die Pleura in 20,8%,das Hirn in 20,2% und die Niere in 12,7%. 13,6% aller Lungenkarzinome zeigten keine Metastasenbildung.

Frauen mit primären malignen Lungentumoren zeigten in 87,3% der Fälle hämatogene und in 76,2% lymphogene Metastasen. Die entsprechenden Zahlen bei Männern waren 71,1% und 73,5%.

Es fiel auf,daß bei den über 80-Jährigen deutlich seltener Metastasen anzutreffen waren als bei den unter 50-Jährigen.

Eine Typisierung von insgesamt 476 histologisch beurteilbaren Metastasen nach der neuen WHO-Klassifikation zeigte, daß kleinzellige Karzinome die meisten lymphogenen und auch hämatogenen Metastasen absiedelten. Das Adenokarzinom metastasierte am zweithäufigsten,das großzellige am seltensten. Die Typen 1,2, und 3 zeigten etwas häufiger hämatogene als lymphogene Metastasen,während es bei Typ 4 umgekehrt war. Häufigkeitsunterschiede bei den Organmetastasen der einzelnen Typen wurden aufgezeigt und diskutiert.

Es fanden sich folgende Anteile der Typen 1 bis 4 bei Primärtumoren und Metastasen:

Typ 1: 23,2% der Primärtumoren, 10,9% aller Metastasen
Typ 2: 46,4% der Primärtumoren, 68,7% aller Metastasen
Typ 3: 16,3% der Primärtumoren, 8,8% aller Metastasen
Typ 4: 10,8% der Primärtumoren, 10,6% aller Metastasen.

Mehr als zwei Drittel aller ausgewerteten Metastasen gehörten demnach zum Typ 2. Metastasen vom Typ 1 und 3 fanden sich seltener als Primärtumoren dieser Typen. Metastasen und Primärtumoren des Typs 4 traten etwa gleich oft auf.

Ein Vergleich des Differenzierungsgrades der Metastasen mit dem des Primärtumors ergab,daß ungefähr 80% der Metastasen mit dem Primärtumor identisch waren oder auf der gleichen Differenzierungsstufe standen; 18% waren niedriger, 2,6% der Metastasen jedoch höher differenziert als der Primärtumor. Bei Typ 2 konnte die größte Übereinstimmung zwischen Primärtumor und Metastasen ermittelt werden. Von den Ergebnissen der einzelnen Untersuchungen der Metastasen in Leber,Nebenniere,Knochen,Nieren und Gehirn sind folgende besonders hervorzuheben:

1. Lebermetastasen waren in überaus großem Maße mit dem Primärtumor identisch.
2. Gehirnmetastasen waren relativ häufig höher differenziert als der Primärtumor.
3. In den meisten Organen waren die Metastasen fast nie höher differenziert als der Primärtumor.
4. Metastasen in den Nieren zeigten von allen Organen am häufigsten niedrigere Differenzierung als der Primärtumor.

Bei Frauen fiel auf,daß die Metastasen mit dem Primärtumor öfter identisch waren oder auf gleicher Differenzierungsstufe standen als bei Männern.

Die neue WHO-Klassifikation ließ sich in dieser Arbeit gut anwenden. Die Richtlinien umfassen weitgehend die Anforderungen nach umfangreichen Einteilungsmöglichkeiten der Tumoren,Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und biologischer Einheit der Tumoren,die in einem Typ zusammengefaßt werden. Trotz einiger Unzulänglichkeiten hat sich das System auch im Hinblick auf die Metastasen bewährt und sollte noch weitere Anwendung als bisher erfahren.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Berge, T., Toremalm, N. 1975: Bronchial cancer - A clinical and pathology study. Scand. J. Respir. Dis. 56,109-119

Bienengräber, A. 1950: Über Geschwulstmetastasierung. Arch. f. Geschw.forsch. 2,105-165

Brünger, A. 1981: Erfahrungen mit der neuen WHO-Klassifikation maligner Lungentumoren von 1981 am unausgewählten Obduktionsgut der Jahre 1971 bis 1980. Dissertation in Druck

Burgess, R.E., Burgess, V.E., Dibella, N.J. 1979: Brain metastases in small cell carcinoma of the lung. JAMA 242,2084-2086

Day, S.B., Meyers, W.P.L., Stansky, P., Garattini, S., Lewis, M.G. 1977: Cancer invasion and metastasis. Biologic mechanisms and therapy. Raven Press New York

Easty, G.C. 1975: Invasion by cancer cells. In: Biology of cancer Eds. E.J. Ambrose und F.J.C. Roe Horwood Chicester

Fidler, I.J., Gersten, D.M., Hart, I.R. 1978: The biology of cancer. Invasion and metastasis. Advances in Cancer Research 28, 149-250

Fidler, I.J. 1977: Host-tumour-interaction in the pathogenesis of metastasis. GANN Monograph on cancer research 20 Cancer Metastasis 121-126

Fink, M.A. 1976: The macrophage in neoplasia. Academic Press New York

Gabler, G., Peckholz, I. 1960: Die Metastasierung des Bronchialkarzinoms. Beitr. path. Anat. 122,452-499

Galluzzi, S., Payne, P.M. 1955: Bronchial carcinoma: A statistical study of 741 necropsies with special reference to the distribution of blood-borne metastases. Brit. J. Cancer 9,511-527

Greschuchna, D., Maaßen, W. 1971: Über die intrapulmonalen und mediastinalen Ausbreitungswege des Bronchialkarzinoms. Thoraxchir. 19,434-439

Greschuchna, D., Maaßen, W. 1973: Die lymphogenen Absiedlungswege des Bronchialkarzinoms. Thieme Verlag Stuttgart

Greul, W., Steinmann, G. 1979: Neue Gesichtspunkte zur zytologischen Diagnostik und zur Klinik des Alveolarzellkarzinoms. Prax. Pneumol. 33,1054-1059

Grosse, H. 1953: Hundert Jahre Lungenkrebsstatistik des Path. Inst. Dresden-Friedrichstadt. Arch. Geschwulstforsch. 5,318-334

Hackl, H. 1969: Über die Metastasen bei 1000 obduzierten Bronchuskarzinomen. Med. Mschr. 23,490-494

Hainau, B., Dombernowsky, P., Hansen, H.H. 1977: Cell proliferation and histological classification of bronchiogenic carcinoma. J. Nat. Cancer Inst. 59,1113-1118

Hammer, B., Goldmann, G. 1972:	Phalangenmetastasen beim Bronchuskarzinom. MMWschr. 114,61-64
Haupt, R., Fuchs, R. 1966:	Die histologischen Typen des Bronchialkarzinoms unter Berücksichtigung der Einteilung nach Kreyberg. Zbl. allg. Path. 109,485-499
Hort, W., Schmitt-Gräff, A. 1979:	Pathologie des Bronchialkarzinoms. Therapiewoche 29,8016-8023
Hürzler, D. 1972:	Das Bronchialkarzinom aus der Sicht des Bronchologen. Huber Verlag Bern
Klein, G. 1976:	Tumour immunology: A general appraisal.In: Scientific foundations in oncology Eds. T. Symington und R.L. Carter Heinemann London
Kreyberg, L. 1967:	Histological typing of lung tumours. WHO Geneva
Kreyberg, L. 1971:	Comments on the histological typing of lung tumours. Acta Path. et Microbiol. Scand. 79 A,409-422
Laki, K. 1974:	Fibrinogen and metastasis. J. Med. 5,32-37

Larsson, S.
1973: Pretreatment classification and staging of bronchiogenic carcinoma. Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. Suppl. 1-147

Liotta, L.A., Trygg-vason, K., Garbisa, S., Robey, P.G., Murray, J. C.
1980: Interaction of metastatic tumor with basement membrane collagens. In:Metastatic Tumor Growth Ed. E. Grundmann Cancer Campaign Vol. 4 G. Fischer Verlag Stuttgart

Martini, N., Wittes, R.E., Hilaris, S.I., Beattic, E.J., Golbey, R.B.
1975: Oat cell carcinoma of the lung. Clin. Bull. 5,144-148

Neumann, M., Kodras, B.
1980: Hämatogene Metastasen beim klein-zelligen Bronchuskarzinom. Wien. Med. Wschr. 31,338-341

Noltenius, H., Giersch, H., Haake, A., Raydt, H-J., Buchholz, M.
1977: Maligne Tumoren im Alter. Med. Klin. 72,391-398

Nugent, J.L., Bunn, P.A., Matthews, M.J., Ihde, D.C., Cohen, M.H., Gazda, A., Minna, J.D.
1979: CNS metastases in small cell bronchiogenic carcinoma. Cancer 44, 1885-1893

Ochsner, A., DeBakey,M.
1942: Bronchus carcinoma. J. Thorac. Surg. 11,357-361

Onuigbo, W.I.B.
1958: The spread of lung cancer to the kidneys. Cancer 11,737-743

Onuigbo, W.I.B. 1973:	Fundamental differences between direct and metastatic spread clarified with lung cancer. Brit. J. Dis. Chest 67,131-140
Poole, A.R. 1973:	Tumour lysosomal enzymes and invasive growth. In: Lysosomes in biology and pathology Bd III Hrsg. J.T. Dingle North Holland Publishing Co Amsterdam
Powles T.J., Easty, G.C., Easty, D.M., Dowsett, M., 1977:	Factors influencing development of bone metastases. In: Day, S.B. et al Cancer invasion and metastasis. Biologic mechanisms and therapy Raven Press New York
Ravich, L., Lerman, P.H., Drabkin, J.W. 1975:	Metastatic disease to kidney from lung. Urology 5,239-241
Schubert, G.E. 1975:	Pathologie des Bronchialkarzinoms. Therapiewoche 25,37-41
Schubert, G.E. 1980:	Pathologie der sekundären malignen Knochentumoren. In: Knochentumoren Hrsg. W. Frommhold und P. Gerhardt Thieme Verlag Stuttgart
Schulze, W. 1974:	Geschwülste der Bronchien,Lungen und Pleura. In: Hdb. med. Radiol. IX/4a und 4b Springer Verlag Berlin
Seydel, H.G., Chait, A. Gmelich, J.T. 1975:	Cancer of the lung. Wiley & Sons New York

Sobin, L.H. 1981:	persönliche Mitteilung vom 9. März.
Spencer, H. 1954:	PhD Thesis University London
Spencer, H. 1977:	Pathology of the lung. Bd. 2 Pergamon Press London
Sträuli, P. 1979:	Neoplasien. In: Klinische Pathophysiologie Hrsg. W. Siegenthaler Thieme Verlag Stuttgart
Uehlinger, E. 1971:	Das Lungenkarzinom: Probleme der histologischen Klassifizierung und Metastasierung. Thoraxchirurgie 19,237-241
Warnatz, H. 1979:	Immunsystem. In: Klinische Pathophysiologie Hrsg. W. Siegenthaler Thieme Verlag Stuttgart
Weiss, L. 1976:	Fundamental aspects of metastasis. North-Holland Publishing Co Amsterdam
WHO 1977:	Report on meeting on the histological classification of lung tumours. Geneva October 24-28
Wilson, B.O., Battifora, H.A. 1974:	The histological classification of malignant lung tumours. Ann. Clin. Lab. Sci. 4,4-12

Yesner, R., Cox, J.D. 1980: Brain metastases from lung cancer in man. in abstracts II. World Conference on lung cancer Eds. H.H. Hansen und P. Dombernowsky Copenhagen Denmark, June 9-13 Excerpta medica Amsterdam

Zscoch, H., Kober, B. 1967: Sektionsstatistische Untersuchungen zur Metastasierung des Bronchialkarzinoms. Arch. Geschwulstforschung 30, 126-134

Herrn Professor Dr. G.E. Schubert danke ich für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung der Arbeit.
Herrn Professor Dr. F. Borchard danke ich für die Übernahme des Referats und Herrn Dr. Goeckenjan für die des Korreferats.

LEBENSLAUF

Am 12. Januar 1951 wurde ich als einziges Kind des Arztes für Allgemeinmedizin Dr. Heinz Nachtigäller und seiner Ehefrau Inge,geb. Senßfelder,in Wuppertal geboren.

Ostern 1957 erfolgte die Einschulung in die Grundschule St. Anna,1961 in das neusprachliche Mädchengymnasium St. Anna in Wuppertal. Am 10.6.1969 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im WS 1969/70 begann ich mit dem Studium der Haushalts- und Ernährungswissenschaften in Bonn und schloß es im Dezember 1973 mit dem Diplom ab.

Am 14.1.1972 heiratete ich den Notarassessor Klaus Allerkamp; am 16.10.1974 wurde unser Sohn Martin,am 7.8.1976 unsere Tochter Birgit geboren.

Im SS 1977 nahm ich in Düsseldorf das Medizinstudium auf. Das Physikum legte ich im Frühjahr 1979,das erste Staatsexamen im Frühjahr 1980 ab.